

3/7/4

DIALOG(R)File 352:DERWENT WPI

(c)1999 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

009985000 **Image available**

WPI Acc No: 94-252711/199431

Prodn. of storage-stable poultice contg. acetylsalicylic acid - by vacuum-drying sealing bag contg. acetylsalicylic acid-contg. poultice, filling with air or nitrogen@ then heat compressing

Patent Assignee: SEKISUI CHEM IND CO LTD (SEKI)

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Main IPC	Week
JP 6183980	A	19940705	JP 92344041	A	19921224	A61K-031/60	199431 B

Priority Applications (No Type Date): JP 92344041 A 19921224

Patent Details:

Patent	Kind	Lat	Pg	Filing Notes	Application	Patent
JP 6183980	A		5			

Abstract (Basic): JP 6183980 A

Prodn. of storage-stable antiinflammatory poultice contg. acetylsalicylic acid (ASA) comprises (1) inserting poultice contg. ASA into sealing bag with hot-melt adhesive applied onto one side of opening, (2) vacuum drying the contents in the bag, (3) filling inside with dried air or nitrogen, and (4) compressing with heat on the adhesive layer to close the bag.

Pref. poultice consists of a supporting film and an adhesive layer contg. ASA on its surface. The film is pref. of plastics e.g. vinyl cellulose, polyethylene terephthalate (PET) or vinyl acetate and can be single or multilayered. A adhesive polymer of (meth)acrylic acid esters e.g. 1-18C alkyl ester of (meth)acrylic acid is pref. for the adhesive layer. The hot-melt adhesive pref. has a softening pt. 40-100 deg.C esp. at 40-80 deg.C i.e. those of polyethylene, ethylene vinyl acetate copolymer, polyester or polyamide. Pref. the concn. of ASA in an adhesive layer is pref. 0.1-30 wt.%. The bag is vacuum-dried pref. at less than 5 mmHg esp. at less than 1 mmHg for at least 5-24 hrs. The water content of the adhesive layer is pref. less than 0.15 wt.% after drying.

USE/ADVANTAGE - By this method, the inside of the bag is kept at very low humidity and no stabiliser(s) is required to suppress ASA hydrolysis.

In an example, to prepare a poultice to a soln. contg. 225 g. 2-ethylhexyl acrylate and 25 g. N-vinyl-2-pyrrolidone in 250 ml. AcOEt was added dropwise for 8 hrs. a soln. 1 g. lauroyl peroxide (a radical

initiator) in 100 ml. AcOEt under N₂ at 80 deg. C. Medicinal ASA was then added to it until a 15 wt. % soln. of ASA was obtd. The soln. was applied onto a remove paper coated with a thin PET film, the layer was dried and laminated on a multilayered base film consists of PET and ethylene vinyl acetate copolymer.

Dwg. 0/0

Derwent Class: A96; B05; B07

International Patent Class (Main): A61K-031/60

International Patent Class (Additional): A61K-009/70

特開平6-183980

(43)公開日 平成6年(1994)7月5日

(51) Int.Cl. ⁵ A 6 1 K 31/60 9/70	識別記号 A B E AAH 3 4 1	序内整理番号 9360-4C 9360-4C 9165-4C	F I	技術表示箇所
--	-------------------------------	---	-----	--------

審査請求 未請求 請求項の数1(全5頁)

(21)出願番号 特願平4-344041	(71)出願人 積水化学工業株式会社 大阪府大阪市北区西天満2丁目4番4号
(22)出願日 平成4年(1992)12月24日	(72)発明者 吉岡 環 大阪府高槻市紺屋町7-6 (72)発明者 岡本 隆介 大阪府三島郡島本町百山2-2

(54)【発明の名称】 アスピリン含有貼付剤の製造方法

(57)【要約】

【目的】 安定化剤を使用することなく、真空乾燥法によって貼付剤の含水率を低下することにより、保存安定性を改善したアスピリン含有貼付剤の製造方法。

【構成】 袋体に収納したアスピリン含有貼付剤を製造する方法において、周辺部の一部に開封部を設け、かつ該開封部の内面にホットメルト粘着剤層を形成した袋体内部に、アスピリン含有貼付剤を挿入する第1工程と、該袋体を真空乾燥機により真空乾燥する第2工程と、乾燥機内で袋体内部を乾燥空気で置換する第3工程と、該袋体内部を乾燥空気で置換した状態で袋体の内面に設けられたホットメルト粘着剤層を熱圧着して開封部を密封する第4工程からなる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】袋体に収納したアスピリン含有貼付剤を製造する方法において、周辺部の一部に開封部を設け、かつ該開封部の内面にホットメルト粘着剤層を形成した袋体内部に、アスピリン含有貼付剤を挿入する第1工程と、該袋体を真空乾燥機により真空乾燥する第2工程と、乾燥機内で袋体内部を乾燥空気で置換する第3工程と、該袋体内部を乾燥空気で置換した状態で開封部を熱圧着して密封する第4工程からなることを特徴とするアスピリン含有貼付剤の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、アスピリンを含有する貼付剤の製造方法に関し、さらに詳しくは、粘着剤層中の含水率を低下させ、保存安定性に優れたアスピリン含有貼付剤を製造する方法に関する。

【0002】

【従来の技術】アスピリン（アセチルサリチル酸）は、代表的な非ステロイド系消炎鎮痛薬として広く用いられている。しかし、アスピリンは水分の影響を受け易く、加水分解等により、保存安定性が大幅に低下するという問題点があった。アスピリンの保存安定性を向上させる方法として、水分を除去する、又は安定化剤を添加する等の方法が挙げられる。

【0003】また、アスピリンは内服による副作用が強く、この副作用を軽減するために、坐剤や貼付剤が検討されている。

【0004】しかしながら、貼付剤では、アスピリンの一部又は全体が溶解状態で含有されているので、結晶状態に比べて水分の影響を受け易く、安定化剤を添加するだけでは、十分な保存安定性は得られないという問題点があった。

【0005】従って、十分な保存安定性を得るための方策として、貼付剤中の水分をできるだけ減少させることが必要となるが、貼付剤や軟膏剤について、このような検討は未だ行われていない。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、上記問題点に鑑みてなされたものであり、その目的は、安定化剤を使用することなく、真空乾燥法によって貼付剤の含水率を低下することにより、保存安定性を改善したアスピリン含有貼付剤の製造方法を提供することにある。

【0007】

【課題を解決するための手段】本発明について以下に説明する。本発明でいうアスピリン含有貼付剤は、支持体の片面にアスピリンを含有する粘着剤層が設けられた貼付剤である。

【0008】上記支持体としては、アスピリンの薬効に悪影響を与えないければ、特に制限はなく、例えば、酢酸セルロース、ポリエチレンテレフタレート、可塑化酢酸

ビニル・塩化ビニル共重合体、ナイロン、エチレン・酢酸ビニル共重合体、可塑化塩化ビニル、ポリウレタン等の樹脂フィルム；アルミニウム等の単層もしくは2層以上の積層体が挙げられる。

【0009】上記支持体の厚さは、アスピリンの含有量等により異なるが、10～200μmが好ましく、より好ましくは20～100μmである。

【0010】上記粘着剤層に使用される粘着剤としては、アクリル系粘着剤が挙げられる。アクリル系粘着剤としては、（メタ）アクリル酸アルキルエステル重合体、及び（メタ）アクリル酸アルキルエステルモノマーと他の重合性モノマーとの共重合体が挙げられる。

【0011】上記（メタ）アクリル酸アルキルエステルモノマーとしては、アルキル基の単素数が1～18のものであり、例えば、メチル（メタ）アクリレート、エチル（メタ）アクリレート、ブチル（メタ）アクリレート、2-エチルヘキシル（メタ）アクリレート、ドデシル（メタ）アクリレート等が挙げられ、これらの1種もしくは2種以上が使用される。

【0012】上記重合性モノマーとしては、例えば、（メタ）アクリル酸、ビニルピロリドン、ダイアセトンアクリルアミド、（ボリ）エチレングリコール（メタ）アクリレート、ポリブロピレングリコール（メタ）アクリレート、2-ヒドロキシエチル（メタ）アクリレート、酢酸ビニル、スチレン等が挙げられ、これらの1種もしくは2種以上が使用される。

【0013】上記（メタ）アクリル酸アルキルエステルの（共）重合体は、溶液重合、塊状重合等、従来公知の重合法によって得られる。

【0014】上記粘着剤層中のアスピリン含有量は、少なくなると十分な薬効が得られず、多くなると粘着剤層中に析出したり、接着性を阻害するので、0.1～30重量%が好ましい。

【0015】本発明において、アスピリンを含有する貼付剤は、通常の粘着テープと同様の塗工方法、例えば、溶剤塗工法、ホットメルト塗工法等により得られる。

【0016】溶剤塗工法の場合は、例えば、粘着剤、アスピリン、さらに必要に応じて、各種の添加剤等を均一に混合し、支持体（又は剥離紙）上に展延し溶剤を乾燥後、剥離紙（又は支持体）にラミネートする方法により、粘着剤層を形成する。

【0017】また、上記ホットメルト塗工法の場合は、アスピリン以外の粘着剤成分を、窒素置換下、120～180℃に加熱攪拌して溶解させた後、100～150℃に冷却し、アスピリンを添加し均一に混合してアスピリン含有粘着剤を得る。次いで、ホットメルトコーティングにより、アスピリン含有粘着剤を支持体（又は剥離紙）上に展延、乾燥し、剥離紙（又は支持体）をラミネートする方法により、粘着剤層を形成する。

【0018】上記粘着剤層の厚さは、薄くなるとアスピ

リン含有量が少なくなり、厚くなるとアスピリンの薬物放出性が低下するので、10～200μmが好ましい。

【0019】上記剥離紙は粘着剤層の保護を目的として用いられ、このような剥離紙としては、例えば、ポリブロビレンフィルム、ポリエステルフィルム、ポリエチレンコート上質紙、ポリオレフィンコートグラシン紙等の片面にシリコーン離型処理を施したものが使用される。

【0020】本発明のアスピリン含有貼付剤の製造方法の第1工程において使用する袋体は、周辺部一部に開封部を設け、該開封部の内面に、ホットメルト粘着剤を塗布したものである。上記開封部としては、少なくとも貼付剤を挿入するのに必要な大きさのものが設けられていればよく、例えば、長方形の袋体の場合、3辺がホットメルト粘着剤等でシールされ、残された1辺が開封されたものが挙げられる。

【0021】本発明の第1工程において、上記アスピリン含有貼付剤を所定の寸法に裁断した後、該貼付剤を開封部から袋体に挿入する。

【0022】上記袋体の形状は、特に制限がなく、正方形、長方形等任意の形状が使用可能である。

【0023】上記袋体に使用される素材としては、薬物に悪影響を与える、透湿性の小さいものが好ましく、例えば、ポリエチレン／アルミニウム／ポリエチレンの積層体が好適に使用される。

【0024】本発明で使用されるホットメルト粘着剤としては、アスピリンの熱安定性から軟化点の低いもの、例えば、40～100℃で軟化するものが好ましく、より好ましくは40～80℃で軟化するものである。

【0025】このようなホットメルト粘着剤のベースポリマーとしては、ポリエチレン、エチレン-酢酸ビニル共重合体、ポリエステル、ポリアミド等が挙げられる。

【0026】上記エチレン-酢酸ビニル共重合体は、酢酸ビニル含有量10～30重量%のものが、低い軟化点を示すので好ましい。

【0027】上記ポリエステルとしては、炭素数4～12の直鎖ジカルボン酸、テレフタル酸、イソフタル酸、無水フタル酸、バラオキシ安息香酸等の酸成分と、炭素数2～6のジオール類、ポリエチレングリコール、1,4-シクロヘキサンジメタノール等のグリコール成分との反応物が挙げられる。

【0028】上記ポリアミドとしては、アジピン酸等のジカルボン酸と、ヘキサメチレンジアミン等のジアミンとの反応物が挙げられる。

【0029】上記ホットメルト粘着剤には、必要に応じて、粘着性を調整する粘着付与剤、軟化剤等が添加されてもよい。

【0030】粘着付与剤としては、例えば、ロジン系樹脂、テルペン系樹脂、石油系樹脂、クマロン-インデン樹脂、アルキルフェノール樹脂等が挙げられる。また、軟化剤としては、例えば、バラフィンワックス、マ

イクロワックス等の石油ワックスが挙げられる。

【0031】本発明の第2工程において、袋体に挿入した貼付剤を真空乾燥機に入れて、非加熱下で真空乾燥する。

【0032】真空乾燥における真空度は5mmHg以下が好ましく、より好ましくは1mmHg以下であり、真空乾燥の時間は5時間以上が好ましく、より好ましくは5～24時間である。

【0033】上記真空乾燥により、粘着剤層中の含水率10を0.15重量%以下とするのが好ましい。

【0034】本発明の第3工程において、真空乾燥した袋体を乾燥機内に入れ、乾燥機内に乾燥気体を供給して、袋体内部を乾燥気体で置換する。上記乾燥気体としては、例えば、乾燥空気、乾燥窒素ガス等が挙げられる。

【0035】本発明の第4工程において、乾燥機内で袋体を加熱して開封部を圧着し、袋体を密封する。密封時の加熱温度は、ホットメルト粘着剤が軟化して熱圧着できる温度であればよい。

【0036】上記袋体の材料として、ポリエチレン／アルミニウム／ポリエチレンの三層積層体を使用する場合は、開封部の密閉性を一層高めるために、ホットメルト粘着剤の内側にあるポリエチレンを加熱して圧着してもよい。

【0037】本発明において、上記第1工程～第4工程までの操作が同一の装置内で行えるような装置、例えば、加熱式真空乾燥機を使用するのが好ましい。

【0038】

【実施例】以下に、本発明の実施例を説明する。

(実施例1)

【アクリル系粘着剤の調製】アクリル酸-2-エチルヘキシル90重量% (225g) と、N-ビニル-2-ビロリドン10重量% (25g) をセパラブルフラスコに仕込み、重合初期のモノマー濃度が50重量%になるよう酢酸エチル250gを加えた。この溶液を空素雰囲気下で80℃に加熱し、重合開始剤として過酸化ラウロイル1gを酢酸エチル100ミリリットルに溶解した溶液を逐次少量ずつ添加し、8時間かけて共重合反応を行い、アクリル系粘着剤の酢酸エチル溶液 (固形分41.7重量%)を得た。

【0039】(アスピリン含有貼付剤の調製) 上記アクリル系粘着剤の酢酸エチル溶液に、薬物アスピリンを全固形分濃度が15重量%になるように溶解させ、薬物塗工液を調製した。上記薬物塗工液を、厚さ35μmのポリエチレンテレフタレート(以下PETという)フィルムをシリコン処理した剥離紙上に塗布した後、60℃で3-0分間乾燥し、厚さ80μmの粘着剤層を形成した。

上記粘着剤層を、PETフィルムとエチレン-酢酸ビニル共重合体フィルムとの積層体(厚さ35μm)のPETフィルム側にラミネートし、アスピリン含有貼付剤を得た。

【0040】〔アスピリン含有貼付剤の包装〕上記貼付剤を7×10cmの大きさに裁断し、この貼付剤を、三辺が密封され、残りの一辺が開封部となされ、該開封部の内面にホットメルト粘着剤（積水化学製「エスダイナ8512XS」）が塗布された長方形の袋体（材料：ポリエチレン／アルミ／ポリエチレンの積層体）に挿入し、この袋体を加熱式真空乾燥機（イケダ理化化学社製）に入れ、常温で24時間真空乾燥を行った。次いで、真空乾燥機内に乾燥室窒素ガスを吹き込んで、袋体内部を窒素ガスで置換した後、70℃に加熱してホットメルト粘着剤を熱圧着し、開封部を密封した。真空乾燥機の温度を下げた後袋体を取り出し、130℃で袋体のホットメルト粘着剤の熱圧着部のさらに内側を加熱して圧着することにより、密封された袋体に収納されたアスピリン含有貼付剤を得た。

【0041】〔アスピリン含有貼付剤の性能評価〕上記アスピリン含有貼付剤につき、下記項目の評価を行った。

(1) アスピリン含有貼付剤の含水率

上記貼付剤を直径20mmの円形に裁断し、乾燥室窒素の雰囲気下で速やかに秤量し、支持体及び剥離紙の重量を差引き、粘着剤層の重量を求める。次いで、粘着剤層の含水率を、平沼式水分測定装置により測定し、その結果を表1に示した。

(2) アスピリン含有貼付剤の保存安定性

袋体に収納された貼付剤を70℃の恒温槽中で5日間放置した後、粘着剤層中のアスピリン含有量を定量し、アスピリンの初期含有量に対する残存率をアスピリン含有貼付剤の保存安定性とした。その数値は表1に示した通りであった。尚、アスピリン含有量の定量は、次の方法により行った。上記貼付剤を直径20mmの円形に裁断したサンプルの剥離紙を除去した後、内部標準物質として一定量のバラヒドロキシ安息香酸エチルを含むテトラヒドロフラン5ミリリットルに浸漬して、粘着剤層を溶解させ溶液を得た。この溶液にイソプロパノール・水混合液（重量比1:1）50ミリリットルを加えて粘着剤を沈殿させた後、この上清を採取し、高速クロマトグラフィーを用いて、内部標準法により粘着剤中のアスピリンを定量した。

(3) アスピリン含有貼付剤の包装安定性

密封された袋体に収納されたアスピリン含有貼付剤を、開封して袋体から取り出し、貼付剤周辺部と袋体内面との接触による貼り付きの有無を目視観察して、その結果を表1に示した。

【0042】〔実施例2〕真空乾燥時間を12時間としたこと以外は、実施例1と同様にして、密封された袋体に収納されたアスピリン含有貼付剤を得た後、実施例1と同様の性能評価を行い、その結果を表1に示した。

【0043】〔実施例3〕真空乾燥時間を6時間としたこと以外は、実施例1と同様にして、密封された袋体に収納されたアスピリン含有貼付剤を得た後、実施例1と同様の性能評価を行い、その結果を表1に示した。

【0044】〔実施例4〕ホットメルト粘着剤として、住友スリーエム社製「LM600」を使用したこと以外は、実施例1と同様にして、密封された袋体に収納されたアスピリン含有貼付剤を得た後、実施例1と同様の性能評価を行い、その結果を表1に示した。

【0045】〔比較例1〕真空乾燥時間を3時間としたこと以外は、実施例1と同様にして、密封された袋体に収納されたアスピリン含有貼付剤を得た後、実施例1と同様の性能評価を行い、その結果を表1に示した。

【0046】〔比較例2〕ホットメルト粘着剤が塗布されていないアルミ製袋体を使用して、真空乾燥及び窒素置換を行った後真空乾燥機から取り出して開封部を密封したこと以外は、実施例1と同様にして、密封された袋体に収納されたアスピリン含有貼付剤を得た後、実施例1と同様の性能評価を行い、その結果を表1に示した。

【0047】〔比較例3〕真空乾燥を行わずに開封部を密封したこと以外は、実施例1と同様にして、密封された袋体に収納されたアスピリン含有貼付剤を得た後、実施例1と同様の性能評価を行い、その結果を表1に示した。

【0048】〔比較例4〕真空乾燥行う代わりに、シリカゲルを袋体に封入したこと以外は、実施例1と同様にして、密封された袋体に収納されたアスピリン含有貼付剤を得た後、実施例1と同様の性能評価を行い、その結果を表1に示した。

【0049】

【表1】

	実施例				比較例				
	1	2	3	4	1	2	3	4	5
含水率(重量%)	0.009	0.03	0.06	0.02	0.17	0.21	0.50	0.30	0.02
残存率(重量%)	93.0	92.5	90.5	91.5	84.7	75.5	71.2	80.3	91.0
包装安定性	袋体への貼付 きなし	袋体への貼付 きあり							

【0050】

【発明の効果】本発明のアスピリン含有貼付剤の製造方法は、上述した通りであり、真空乾燥法によって貼付剤

の含水率を低下することにより、保存安定性の優れたアスピリン含有貼付剤を提供する。